

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen  
Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin

(Leiter: Prof. Dr. med. Friedrich S t e i n)

---

Retrospektive Zuordnung maligner "Non-HODGKIN-  
Lymphome" des Intestinums unter Berücksichtigung  
der "Kieler Nomenklatur"

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde  
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnärztin Jering, Frieda  
aus München

1978  
—

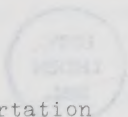


Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen  
Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin

(Leiter: Prof. Dr. med. Friedrich S t e i n)

---

Retrospektive Zuordnung maligner "Non-HODGKIN-  
Lymphome" des Intestinums unter Berücksichtigung  
der "Kieler Nomenklatur"



Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde  
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Zahnärztin Jering, Frieda  
aus München

Referent: Prof. Dr. med. Friedrich Stein

Korreferent: Prof. Dr. med. Sigurd Blümcke

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund  
und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 28. Juni 1978

---

|                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Einführung in die Geschichte der Auffassung<br>von der Natur der malignen Lymphome und<br>Darlegung ihrer heutigen Nomenklatur.....                                                                       | 1  |
| 2. Eigene retrospektive Untersuchungen an<br>8 Fällen von intestinalen malignen Lym-<br>phomen unter Berücksichtigung ihres Ver-<br>laufes und der nach heutigen Maßstäben<br>vorzunehmenden Einordnung..... | 11 |
| 2.1 Darstellung der Untersuchung.....                                                                                                                                                                        | 11 |
| 2.2 Der Verlauf der 8 Fälle.....                                                                                                                                                                             | 11 |
| 2.3 Abbildungen der Fälle und Einordnung<br>in die Kieler Nomenklatur.....                                                                                                                                   | 20 |
| 2.3.1 maligne Lymphome höherer Malignität.....                                                                                                                                                               | 20 |
| 2.3.2 maligne Lymphome geringerer Malignität..                                                                                                                                                               | 26 |
| 3. Diskussion.....                                                                                                                                                                                           | 33 |
| 4. Bemerkungen zur Prognose der Non-Hodgkin-<br>Lymphome.....                                                                                                                                                | 38 |
| 5. Andere Untersuchungen über die Tragfähigkeit<br>der Kieler Klassifikation.....                                                                                                                            | 40 |
| 6. Zusammenfassung.....                                                                                                                                                                                      | 42 |
| Literaturverzeichnis.....                                                                                                                                                                                    | 43 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# 1. Einführung in die Geschichte der Auffassung von der Natur der malignen Lymphome und Darlegung ihrer heutigen Nomenklatur

---

Die geschichtliche Entwicklung der Einteilung der malignen Lymphome zeigt, daß mit dem wachsenden Einblick und dem Verständnis der Funktion und Morphologie der Zellen des lymphatischen Systems alte Begriffe und Termini verlassen wurden und durch neue ersetzt worden sind.

In den dreißiger Jahren versuchte man die malignen Lymphome unter folgenden Kategorien einzuordnen: Morbus Hodgkin, Lymphosarkom und Retikulumzellsarkom. In Verwendung der Begriffe "Lymphosarkom" und "Retikulosarkom" bestand keinerlei Einheitlichkeit. Von manchen Pathologen wurden unter "Lymphosarkom" alle Tumoren eingeordnet, die aus lymphatischen Zellen bestanden, ohne eine Unterteilung zwischen lymphozytären und lymphoblastischen Tumoren und dem Retikulumzellsarkom zu machen. Andere wiederum ordneten unter dem Begriff "Retikulumzellsarkom" zahlreiche Lymphome ein (50).

Anhänger dieser Anschauungsweise haben den Begriff "Lymphosarkom" nur für neoplastische Proliferationen gut differenzierter Lymphozyten verwendet, andere wiederum benützten den Begriff "Lymphozytom" für lokalisierte Neoplasien, um die Zellreife zu betonen. Diesem Schema nach wurden Proliferationen unreifer lymphoider Zellen entweder als "Lymphoblastom" bezeichnet, oder dem "Retikulumzellsarkom" zugeordnet. Für alle schlecht differenzierten oder unklassifizierbaren primären Tumoren der Lymphknoten wurde "Retikulosarkom" zu einem Sammelbegriff (50).

Die Begriffsverwirrung hat nicht nur ihre historischen Ursachen, sondern ist vor allem in der Komplexität der biologischen Fakten begründet. Diese betrifft die präzise Definition der zytologischen Typen der Zellen und Zellvarianten, die man unter "Lymphosarkom" und "Retikulosarkom"

versteht. Die lymphoiden Zellen haben eine große Differenzierungsbreite, von primitiven Formen bis zu den morphologisch normalen Lymphozyten und völlig anderen Entwicklungsreihen (50).

Problematisch war vor allem die Einteilung der vielen Lymphome, die eine Kombination von neoplastisch erscheinenden Retikulumzellen und lymphoiden Zellen in einem variablen Verhältnis zueinander aufzeigen.

Eine weitere Schwierigkeit entstand bei der Einordnung des follikulären Lymphoms, das 1927 von Brill/Symmers beschrieben wurde. Die Unterscheidung des follikulären Lymphoms von der reaktiven Hyperplasie des Lymphknotens ist sehr schwer. Die angebliche Gutartigkeit des follikulären Lymphoms wurde widerlegt, da Übergänge in viel aggressivere Neoplasien beobachtet wurden.

1940/42 stellten Gall und Mallory Kriterien auf, um reversible benigne follikuläre Hyperplasien von den "follikulären" Neoplasien zu unterscheiden. Der Schlüssel dazu war die Erkenntnis der Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung und des Architekturmusters zwischen den reaktiven Follikeln und den neoplastischen Pseudofollikeln. Die Frage, ob die neoplastischen Follikel in ihrer Entwicklung von den reaktiven Follikeln ausgehen, ist bis heute immer noch strittig (38, 39, 49). Übereinstimmung besteht indes darin, daß die nodulären Formen in diffuse Formen übergehen können und daß sich damit die Überlebenszeit der Patienten verschlechtert (2, 12, 16, 32, 37, 39).

1942 erstellten Gall und Mallory eine Klassifizierung der malignen Lymphome, die die Grundlage aller weiteren Einteilungen wurde (12). Darauf basiert auch die Einteilung von Rappaport (1966), (38) die heute noch weit gebraucht wird. Rappaport unterscheidet zwischen malignem Lymphom undifferenzierten Typs, das früher "Stammzellymphom" genannt wurde, und dem malignen Lymphom "histiozytären Typs", das früher als "Retikulumzellsarkom" bezeichnet wurde. Das früher als "lymphoblastisch" bezeichnete Lympho-

sarkom wird als "lymphozytär, schlecht differenziert" bezeichnet. Das frühere "Lymphozytom" wird als "malignes Lymphom, gut differenziert" beschrieben. Mit dieser Bezeichnung betont er den verschiedenen Grad in der Differenzierung der Zellen. Die Klasse der histiozytär-lymphozytären (gemischtzelligen) Lymphome wird eingeführt für die Lymphome, bei denen keiner der beiden Zelltypen vorherrscht. Trotz der neueren Einteilungsschemata bestehen heutzutage immer noch Unterschiede in der Interpretation und Terminologie der malignen Lymphome. Diese Schwierigkeiten beruhen auf folgenden Fehlermöglichkeiten: (15)

1. Gutartige, benigne Hyperlasien von lymphoretikulärem Gewebe können als maligne Lymphome mißdeutet werden (9,2).
2. Neoplasien anderen Ursprungs können mit Lymphomen verwechselt werden.
3. Lymphome eines Typs können fälschlicherweise für die eines anderen Typs gehalten werden.

Da die Variabilität der Gewebe und der Zellfunktionen, die im lymphoretikulären System vorliegt, eine große Verwirrung in der Terminologie schuf, folgte man, daß die Tumorzellmorphologie auf alleiniger Grundlage von Histologie und Lichtmikroskopie unbefriedigend bleibt. Die zahlreichen Studien über den Burkitt-Tumor bestätigten die Tatsache, daß die Immunologie einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Lymphozyten und ihrer Tumoren leisten kann ( 17,21 ). Durch die Erkenntnis und Unterscheidung der B- und T-Lymphozyten wurden weitere Einblicke in ihre Funktion und Zelldynamik eröffnet. Heute kann man mit immunologischen Methoden nicht nur B- und T-Lymphozyten, sondern auch mehrere Untergruppen unterscheiden ( 25,49 ).

In den letzten Jahren benützt man daher zur Charakterisierung der malignen Lymphome neben den Methoden der Histopathologie auch die Methoden der Hämatologie und der Immunologie ( 49 ).

Außerdem werden drei weitere Charakteristika berücksichtigt: ( 15 )

1. ob das histologische Zellmuster nodulär oder diffus ist,
2. ob die Verteilung der Tumorzellen lokal oder leukämisch (systematisiert) ist,
3. ob eine Störung der Immunglobulinproduktion vorliegt.

Die amerikanische Forschungsgruppe um R.J. Lukes, die das fehlende Verständnis der morphologischen Ausdrucksformen lymphoider Transformation kritisiert und die bei der Einteilung von Rappaport die immunologische Beziehung vermißt, ( 31 ) entwickelte Vorschläge für ein neues Einteilungsschema der malignen Lymphome.

Lukes legte seiner Einteilung die Trennung in B-Zellen, den sogenannten Bursa-äquivalenten, in T-Zellen, den thymusabhängigen, und in U-Zellen, die der undefinierten Knochenmarksstammzelle entsprechen, zu Grunde. Da unter dem Einfluß verschiedener Stimuli die B- und T-Lymphozyten sich von der kleinen ruhenden Formen in große, metabolisch aktive, sich teilende Formen umwandeln, stellen - von dieser Betrachtungsweise aus gesehen - die großen und kleinen Formen der Lymphozyten eher verschiedene metabolische Stadien dar, als Unterschiede in der Differenzierung, wie man früher angenommen hatte. Das bedeutet, daß viele der morphologischen Charakteristika, die früher für die verschiedenen Differenzierungsgrade verwendet wurden, als Ausdruck der verschiedenen Stadien der Transformation zu sehen sind. Das Studium histologischer Schnitte von normal transformierten Lymphozyten brachte die Anregung, nach den entsprechenden Gegenstücken bei den neoplastischen B- und T-Zellen zu suchen.

Die Schlußfolgerungen aus den Untersuchungen von Lukes waren hauptsächlich folgende Aussagen: ( 31 )

1. Die malignen Lymphome sind Neoplasien des Immunsystems.
2. Die vorgeschlagene Neueinteilung der malignen Lymphome ist eine funktionelle, die zunächst auf dem B- und T-lymphatischen System beruht. Die Lymphome der Lymphozyten scheinen auf einer Änderung in der Transformationsfähigkeit zu beruhen, entweder als ein "Block" oder als eine "Derepression".

3. Nach den Membranmarkern kann man die Zellen dem B- oder T-Zellsystem zuordnen.

4. Lymphome der Keimzentrumszellen werden zu der B-Zellgruppe gerechnet und repräsentieren die zytologisch häufigste Form der malignen Lymphome. Sie kommen entweder in der follikulären oder in der follikulären und diffusen, oder nur in der diffusen Form vor, mit oder ohne Sklerose, und fangen gewöhnlich in den Keimzentren an. Der follikuläre oder noduläre Charakter der Lymphome steht in einem direkten Bezug zu der Keimzentrumszellproliferation und zu der grundlegenden Assoziationsform dieser Zellen, Follikel zu bilden. Die günstigere Prognose einiger maligner Lymphome mit follikulärem Zellmuster beruht darauf, daß sie immer noch Follikel bilden können. Dies reflektiert die weniger aggressive Natur der Zellproliferation.

5. Die Mehrheit der früher als Retikulumzellsarkom oder histiozytär klassifizierten Lymphome zeigt Charakteristika transformierter Lymphozyten. Lymphome von Histiozyten oder von Makrophagen sind selten. Lymphome der Immunblasten sind in der Vergangenheit in die Retikulumzellsarkomgruppe eingeschlossen worden und es wurde beobachtet, daß sie chronische abnorme Immunglobulinstörungen entwickeln. Eine funktionelle, immunologische Klassifizierung der Lymphome ist nötig, um die klinischen Erscheinungen der Lymphome zu verstehen und um bessere, treffendere therapeutische Zugänge zu entwickeln.

Lukes betonte, daß eine neue Einteilung der malignen Lymphome nur entstehen kann, wenn morphologische und immunologische Techniken mit dem gründlichen klinischen Studium kombiniert werden.

Die deutsche Forschergruppe um K. Lennert verwirft ebenso wie Lukes die rein deskriptive Einteilung der malignen Lymphome. Lennert stellt eine neue Klassifizierung der malignen Lymphome vor, die rational, verständlich, reproduzierbar und von prognostischen Wert sein will (13,26).

Lennert untersuchte die funktionellen Eigenschaften der Lymphomzellen und stellte sie in Beziehung zu den normalen entsprechenden Zellen. Dies führte ihn zu einem neuen Verständnis von morphologisch ähnlichen Bildern und zu seinen Vorschlägen einer neuen Einteilung.

Wie auch Lukes, kritisiert Lennert die unzureichenden Methoden, die früher für die Einteilung der malignen Lymphome gebraucht wurden. So benützt er für seine Untersuchungen auch hämatologische und immunologische Techniken und die Elektronenmikroskopie, um Zellen exakt zu definieren ( 28 ). Er stellt drei Tatsachen heraus, die er aus dem Gebiet der experimentellen Immunologie sich zunutze machen konnte ( 26 ). Zuerst die Feststellung, daß es zwei verschiedenen Lymphozytenlinien gibt, die B- und T-Zell-linie. Dann, daß sich die Lymphozyten in große Blastzellen (B- und T-Immunoblasten) transformieren, aus denen die kleinen Effektorzellen (T-Lymphozyten und die Plasmazellen der B-Reihe) entstehen. Zum dritten, daß die Vorläufer der Plasmazellreihe in großen Mengen in den Keimzentren produziert werden.

Daraus folgerte er, daß es maligne Lymphome von T- und B-Zellen gibt; daß es ferner Tumoren gibt, in denen die Lymphozyten sich in einer Phase der Transformation befinden und die man daher nur mit Schwierigkeiten exakt definieren kann, und daß es Tumoren gibt, die aus Zellen der Keimzentren und den Zellen der Plasmazellreihe zusammengesetzt sind.

Mit einer Anzahl von immunologischen Techniken versuchte er zu bestimmen, ob ein Lymphom von der B- oder T-Zellreihe stammt:

1. Durch Untersuchung des Immunglobulingehalts des Zytoplasmas oder der Zellmembran.
2. Durch das Erkennen der Rezeptoren auf der Zellmembran für  $c_2'$ , das Fc-Stück von Ig, oder für Schaferythrozyten.

3. Durch Bestimmung des Ig-Gehaltes von Gewebehomogenaten, des Blutes, Serums etc.

So stellte er fest, daß die Mehrheit der "Nicht-Hodgkin-Lymphome" von den B-Zellen ausgehen und daß der größte Teil von den Keimzentrumszellen stammt. Er fand aber auch Lymphome, die B- und T-Zellmarker aufweisen (28). Durch die Rosette-Techniken, die von Jaffe et al (1974) benutzt wurden, bestätigte er, daß das noduläre (follikuläre) Lymphom von den Keimzentren stammt (49). Wie Lukes meint auch Lennert, daß die älteren Klassifikationen Mißinterpretationen der proliferierenden Zellen enthielten. So wurden die zwei typischen Zellarten der Keimzentren, die Lennert als Centrocyt und Centroblast bezeichnet, oft als Histiozyten und Retikulumszellen mißdeutet. Seine Untersuchungen weisen darauf hin, daß das frühere Retikulumsarkom oder histiozytäre maligne Lymphom ein immunoblastisches Sarkom vom B-Zelltyp ist. Er zeigte auch, daß die sogenannten Lymphoblasten der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) sehr verschieden von den basophilen Keimzentrumszellen sind, was darauf hindeutet, daß das follikuläre Lymphom und die CLL nicht die gleiche Neoplasie und auch nicht diffuse oder noduläre Varianten derselben Proliferation sind, wie Rappaport meinte. Weiterhin werden die Lymphome vom "gemischten Zelltyp" von zahlreichen Klassifikationen von Lennert als Neoplasie der "Blasten" oder "Zyten" derselben Zelllinie verstanden und nicht als Neoplasien verschiedener Linien.

Die wesentlichen Prinzipien der Kieler Klassifikation sind die folgenden: (25)

1. Es werden 2 Hauptgruppen von malignen Lymphomen unterschieden, nämlich solche von niedrigem und solche von hohem Malignitätsgrad. Die Endung "cytisch" oder "cytoid" steht für die geringe Malignität, die Endung "blastisch" für die hochgradige. Der Terminus Sarkom wurde weggelassen.

In der 1. Gruppe sind 5 Untergruppen, in der 2. Gruppe 3 Untergruppen zusammengefaßt. In der 1. Gruppe sind die lymphatischen, lymphoplasmocytoiden (immunocyti-schen), plasmocytischen, centrocytischen und centro-blastisch-centrocytischen Lymphome enthalten. Die 2. Gruppe besteht aus centroblastischen, lymphoblastischen und immunoblastischen Lymphomen. Die lymphocytische und lymphoblastische Untergruppe bestehen aus weiteren Untereinheiten.

2. Alle Lymphomarten können ein leukämisches Blutbild besitzen. Der Begriff Leukämie wird im allgemeinen vermieden, nur in wenigen Entitäten läßt bereits das histologische Bild den Schluß auf eine Leukämie zu.
3. Mehrere der genannten Lymphome können eine monoklonale Vermehrung von Immunglobulinen, vor allem von IgM, im Blut aufweisen. Daher ist der alte Begriff "Makroglobulinämie Waldenström" als eigene Entität nicht aufgeführt.
4. Die Bezeichnung "hoch differenziert" oder "niedrig differenziert" wurden nicht angewandt, da sich der Differenzierungsgrad von Lymphozyten nicht mit den üblichen morphologischen Kriterien bestimmen läßt.

In der Tabelle 1 wird die Kieler Klassifikation der früheren deutschen Klassifikation gegenübergestellt. In den Klammern stehen die Kurzbezeichnungen, wie sie sich eingebürgert haben und immer noch halten. In der Tabelle 2 wird die Kieler Klassifikation mit derjenigen von LUKES und COLLINS sowie derjenigen von RAPPAPORT gegenübergestellt (25).

Tab. 1

---

| Kieler Klassifikation | frühere deutsche Klassifikation |
|-----------------------|---------------------------------|
|-----------------------|---------------------------------|

---

Lymphome von niedrigem  
Malignitätsgrad

- |                                        |                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1. lymphocytisch                       |                                                 |
| a) CLL                                 | dto.                                            |
| b) HCL?                                | lymphoide Retikulose?                           |
| c) M.f. u. Sézary S.                   | dto.                                            |
| d) T-Zonen Lymphom                     | "atyp. Lymphogranulomatose                      |
| 2. lymphoplasmocytoid<br>(Immunocytom) | z.T. Makroglobulinämie<br>Waldenström           |
| 3. plasmocytisch(Plasmocytom)          | dto.                                            |
| 4. centrocytisch                       | z.T. lymphocytisches<br>Lymphosarkom            |
| 5. centroblastisch-centrocy-<br>tisch  | meist = follikuläres<br>Lymphom (Brill-Symmers) |
- 

Lymphome von hohem Malignitäts-  
grad

- |                                            |                                               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1. centroblastisch                         | lymphoblast.Lymphosarkom<br>u. Retikulosarkom |
| 2. lymphoblastisch<br>(lymphoblast.Sarkom) |                                               |
| a) Burkitt-Typ                             | dto.                                          |
| b) "convoluted" Zelltyp<br>(SP-typ)        | Teil des lymphoblast.<br>Lymphosarkoms (+ALL) |
| c) unklassifiziert                         | Teil des lymphoblast.<br>Lymphosarkoms (+ALL) |
| 3. immunoblastisch<br>(immunoblast.Sarkom) | größter Teil des Retikulo-<br>sarkoms         |
-

Tab. 2

| Lukes and Collins                          | "Richter Classification" 1974         | Rappaport's Classification                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Low grade malignant lymphomas</i>       |                                       |                                                                                |
| B cell small lymphocytic CLL               | CLL and others                        | mL, well differentiated lymphocytic, diffuse                                   |
| T cell Sezary syndrome & mycosis fungoides |                                       |                                                                                |
| B cell plasmacytoid lymphocytic            | <i>Lymphoplasmacytic immunocytoma</i> | mL, lymphocytic with dysproteinemia                                            |
| B cell small cleaved LCL *                 | <i>Small cell</i>                     | mL, lymphocytic poorly differentiated > intermediate > diffuse (and nodular >) |
| B cell small cleaved LCL                   | <i>Small cleaved cell</i>             |                                                                                |
| large cleaved LCL                          | follicular                            | mL, well differentiated lymphocytic                                            |
| follicular                                 | follicular & diffuse                  | nodular or                                                                     |
| follicular & diffuse                       | diffuse                               | poorly differentiated lymphocytic                                              |
| diffuse                                    |                                       | diffuse                                                                        |
| with or without sclerosis                  | with or without sclerosis             | lymphocytic histiocytic histiocytic                                            |
| <i>High grade malignant lymphomas</i>      |                                       |                                                                                |
| B cell large noncleaved LCL                | <i>Large cell</i>                     | mL, histiocytic, nodular or diffuse undifferentiated                           |
| B cell small noncleaved LCL                | <i>Small cell</i>                     | mL, undifferentiated                                                           |
| B cell LCL type non Burkitt type           | Burkitt type                          | Burkitt's lymphoma                                                             |
| T cell convoluted lymphoma                 | convoluted cell type                  | mL, poorly differentiated lymphocytic                                          |
|                                            |                                       | undifferentiated non-Burkitt                                                   |
| T cell undifferentiated                    | others                                |                                                                                |
| metastatic                                 |                                       |                                                                                |
| B cell immunoblastic                       | <i>Immunoblastic</i>                  | mL, histiocytic diffuse                                                        |
|                                            |                                       |                                                                                |
| T cell immunoblastic                       |                                       |                                                                                |
|                                            |                                       |                                                                                |
| T LCL - follicular center cells            |                                       |                                                                                |

Der Verdienst der Kieler Klassifikation besteht darin, daß sie den Versuch darstellt, Funktion und Morphologie der Lymphome in Deckung zu bringen. Die Kieler Arbeitsgruppe machte sich die fundamentalen Erkenntnisse der experimentellen Immunforschung zunutze. Mit allen verfügbaren morphologischen, cytochemischen, elektronenmikroskopischen und immunchemischen Methoden untersuchte sie maligne Lymphome. Dann erstellte sie eine Korrelation der an den Lymphomen erhobenen Befunde mit denen der normalen Lymphknotencytologie. Auf diese Art konnte das Schema der B- und T-Zellreihe abgesichert werden und als Grundlage für die Einteilung der malignen Lymphome dienen (25).

Dennoch gibt es noch eine große Zahl von nicht zu klassifizierenden malignen Lymphomen. Das mag zum Teil daran liegen, daß es noch nicht gelungen ist, den Hauptgruppen die verschiedenen Untergruppen zuzuordnen.

Für die Kliniker wird die Kieler Klassifikation nur dann von Nutzen sein, wenn den in der Nomenklatur morphologisch definierten Krankheitsentitäten bestimmte diagnostische und prognostische Charakteristika zugeordnet werden können (5).

## 2. Eigene retrospektive Untersuchungen an 8 Fällen von intestinalen malignen Lymphomen unter Berücksichtigung ihres Verlaufes und der nach heutigen Maßstäben vorzunehmenden Einordnung

---

### 2.1 Darstellung der Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit werden vor mehreren Jahren diagnostizierte und im Verlauf bekannte maligne Lymphome in die Kieler Klassifikation eingeordnet. Es wird untersucht, ob die Prognostik der malignen Lymphome, die in der Kieler Klassifikation zum Ausdruck kommen soll, auch in den hier geschilderten Fällen zutrifft. Die Auswahl der Lymphome beschränkt sich auf primär intestinale Lymphome, die in den letzten neun Jahren in Westberlin gesammelt werden konnten. Leider konnte nur eine kleine Anzahl von Fällen zusammengetragen werden, was daran liegt, daß das primäre intestinale Lymphom nur selten vorkommt. Vier der Patienten verstarben, die anderen vier überlebten. Diese retrospektive Untersuchung ist insofern von Vorteil, als der Verlauf bekannt ist, und damit eine sehr kritische Betrachtung der nomenklatorischen Konzeption ermöglicht wird.

### 2.2 Verlauf der 8 Fälle

#### 1. Patient T.A., geb. 24.1.1966, gest. 10.9.1974

Wegen Verdachts auf Appendizitis wurde der fast achtjährige Junge im Oktober 1973 laparotomiert. Neben einer phlegmonös entzündeten Appendix fand sich ein Invasionsileus des distalen Ileum sowie ein faustgroßer Konglomerattumor im Ileocoecalwinkel. Dieser Tumor wurde entfernt; weitere kleinere Tumoren, die sich ebenfalls im Retroperitonealraum befanden, wurden belassen. Die histologische Diagnose lautete lymphoblastisches Sarkom. Schon einige Tage nach der Operation stellte man einen leukämischen Verlauf der abdominalen Lymphosarkomatose an Hand der Blut- und Knochenmarksbefunde fest. Die Blutzellenwerte waren vor der Appendektomie nicht pathologisch gewesen.

Es erfolgte eine intensive cytostatische Behandlung mit Cyclophosphamid und Vincristin. Nach einem Monat erfolgte im 14-tägigen Rhythmus ein Wechsel zu Daunorubicin. Nach zwölf-wöchiger Therapie wurde prophylaktisch zur Verhinderung einer Meningiosis sarcomatosa eine Schädelbestrahlung mit Tele-Cobalt-60 durchgeführt. Außerdem wurde intrathekal Methotrexat gegeben.

Nach viermonatigem schweren Krankheitsverlauf erschien die Diagnose, trotz temporären guten Allgemeinzustandes, wegen einer Metastase in der linken Lunge sehr schlecht.

Der Patient wurde vorübergehend entlassen und kam nach drei Monaten im Mai 1974 wegen lymphosarkomatösen Befalls des ZNS, der sich offenbar während der Vincristin- und Cyclophosphamidtherapie entwickelt hatte, wieder zur Aufnahme. Der Junge war in schlechtem Allgemeinzustand und klagte über generalisierte Knochenschmerzen. Neben schmerzstillenden Medikamenten erhielt das Kind aus palliativen Gründen intrathekal Methotrexat, und Calcium und Vitamin D<sub>3</sub> wegen einer ausgedehnten Osteoporose. Die Therapie hatte vorübergehend Erfolg, mußte aber schon nach drei Monaten wegen erneuter Verschlechterung wiederholt werden.

Im Oktober 1974 verstarb der Patient an den Zeichen des schweren Hirndrucks bei Meningiosis sarcomatosa. Die Autopsie wurde von den Eltern verweigert.

Im postmortal gewonnenen Knochenmark war die leukämische Metaplasie weit fortgeschritten. Der postmortale Liquor enthielt massenhaft Tumorzellen. Auch im peripheren Blut waren in steigendem Maß Tumorzellen nachweisbar gewesen. Daher wurde angenommen, daß der ZNS-Befall in allen Teilen der Meningen und des Gehirns ein erhebliches Ausmaß angenommen hatte.

2. Patient H.B., geb. 1.11.63, gest. 15.6.1974

Als der elfjährige Knabe nach einem grippalen Infekt eine therapieresistente Anämie aufwies und zunehmend körperlich verfiel, wurde er in stationäre Behandlung aufgenommen.

Ein Tumor konnte im Bereich des Unterbauchs getastet werden. Bei der Laparotomie wurde ein Tumorkonglomerat gefunden, in das das Rektum und das Sigma sowie Teile der Blasenwand einbezogen waren. Die histologische Diagnose lautete: Lymphosarkom mit Lymphknotenbeteiligung. Es wurde eine abdomino-sacrale Rektumamputation und eine Blasen- und Ileumteilresektion vorgenommen. Postoperativ entwickelte sich ein Platzbauch, sodaß relaparotomiert werden mußte. Es wurde ein gut kindkopfgroßes Tumorrezidiv im Bereich des kleinen Becken gefunden. Die Harnblase war von Tumormassen eingeschlossen und durchwachsen, die Ureteren waren vollständig zerstört. Die Bauchdecke war mit Tumormassen ummauert. In den paraaortal-abdominalen Mesenteriallymphknoten befanden sich Metastasen. Ebenso bestand Verdacht auf Hirnmetastasen.

Am 15.6.1974, zweieinhalb Monate nach der Aufnahme in die stationäre Behandlung, verstarb der Knabe wegen Herz- und Kreislaufversagens bei Urämie und Ileus. Eine Leukämie war nie beobachtet worden.

Aus dem Sektionsbericht geht hervor, daß sich im Bereich der Relaparotomienarbe und des mit der vorderen Bauchwand verwachsenen großen Netzes eine handtellergröße Tumorplatte herausgebildet hatte. Ferner schritten die tumorösen Infiltrationen im Bereich des Anus praeter transversalis fort. Das Nierenparenchym war weitgehend durch Metastasen zerstört. In beiden Nieren bestand Pyonephrose und abszedierende Pyelonephritis. Außerdem waren die Darmschlingen umfangreich fibrinös verwachsen.

3. Patient B.M-K., geb. 22.1.1967, gest. 29.11.1972

Wegen in letzter Zeit gehäuft aufgetretener kolikartiger Bauchschmerzen wurde bei dem fast fünfjährigen Knaben im Juni 1972 die Appendektomie durchgeführt. Die Appendix war klinisch (und histologisch) unauffällig, aber in der Nähe eines Meckel'schen Divertikels fand sich ein lokalisierter, das Darmlumen einengender, bis in die äußeren Darmwandschichten wachsender Tumor. Da bei der histologischen Diagnose: "Lymphosarkom" nicht angegeben werden konnte, ob es sich um ein lediglich örtliches Geschehen oder um eine Systemerkrankung handelte, wurden weitere Untersuchungen des lymphatischen Systems vorgenommen. Die allgemeinen hämatologischen Befunde waren völlig regelrecht, sodaß zu diesem Zeitpunkt eine prophylaktische cytostatische oder radiologische Therapie zunächst nicht vorgenommen wurde.

Nach einem zweimonatigen symptomfreien Intervall kam es erneut zum Meteorismus und später traten die klinischen Anzeichen eines mechanischen Ileus' auf. Bei der zweiten Laparotomie am 18.8.1972 fand sich das ganze Abdomen von soliden Tumormassen durchsetzt, die histologisch als unreifzelliges Lymphoblasten-Sarkom gedeutet wurden.

Da sich zu diesem Zeitpunkt kein Anhalt für eine Ausbreitung des neoplastischen Prozesses jenseits der Grenzen der Peritonealhöhle ergab, wurde gleichzeitig mit der cytostatischen Therapie (Vincristin, Daunorubicin, Prednison) eine Bestrahlung des Abdomens mit Tele-Cobalt-60 eingeleitet.

Die tastbaren abdominalen Resistenzen bildeten sich zunächst zurück, doch schon gegen Ende der Bestrahlungstherapie traten die klinischen Symptome der Tumorgeneralisation in Erscheinung.

Die Chemotherapie wurde mit Cytosin-Arabinosid und Cyclophosphamid, später mit Methotrexat und l-Asparaginase ohne sichtlichen Erfolg fortgeführt. Eine lokale Meta-

stase wurde palliativ bestrahlt, ein tumorzellhaltiger Pleuraerguß zur Entlastung punktiert.

Dennoch verschlechterte sich der Zustand. Der Patient wurde kachektisch, und die subjektiven Beschwerden von Seiten der großen Körperhöhlen traten immer mehr in Erscheinung. Im peripheren Blut fanden sich als Ausdruck einer leukämischen Transformation in zunehmenden Umfang Tumorzellen. Zur Schmerzbekämpfung mußten starke Analgetika, zum Teil auch Opiate eingesetzt werden.

Am 29.11.1972 verstarb der Patient an den Folgen des generalisierten leukämisch-lymphosarkomatösen Tumors.

4. Patient K.M., geb. 21.3.1961, gest. 16.6.1974

Der zwölfjährige Junge, der seit einem Jahr besonders blaß und des öfteren müde und abgespannt war, klagte häufig über krampfartige Schmerzen im rechten Oberbauch. Er wurde im Februar 1973 appendektomiert. Wegen weiterhin rezidivierender abdomineller Beschwerden wurde er Mitte September 1973 wieder in stationäre Behandlung genommen. Über der Appendektomienarbe im rechten Mittelbauch fand sich eine stärkere Blähung und eine Vorwölbung des Abdomen. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Durch eine positive Benzidinprobe im Stuhl konnte eine okkulte Blutung aufgedeckt werden. Bei der Laparotomie fand sich ein zirkulärer, das Ileum einengender Tumor. Er lag 45 cm vor der Ileocoecalclappe und hatte das Darmlumen nahezu vollständig verschlossen. Der Tumor brach bereits in die Mesenterialwurzel ein und die Lymphknoten aller Mesenterialabschnitte waren stark vergrößert. Die histologische Diagnose ergab ein kleinzelliges lymphoblastisches Sarkom mit Einbruch in das Mesenterium. Die entfernten Lymphknoten waren frei von Metastasen. Postoperativ ergaben sich keine Komplikationen.

Die cytostatische Therapie wurde mit Cyclophosphamid und Vincristin durchgeführt. Außerdem wurden Glukocorticoide gegeben. Die Lokalbestrahlung erfolgte mit Tele-Cobalt-60.

Während der cytostatischen Therapie entwickelte sich eine Metastase im Bereich des linken Rippenbogens. Röntgenologisch konnte ein faustgroßer Weichteiltumor festgestellt werden, der mit dem äußeren Sicht- und Tastbefund übereinstimmte. Eine leukämische Generalisation konnte ebenfalls festgestellt werden. Eine operative Entfernung des Tumors schien technisch nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurde eine Palliativ-Bestrahlung eingeleitet und mit der Chemotherapie fortgeführt.

16 Monate nach der Appendektomie im Februar 1973 verstarb der Patient. Bei der Sektion stellten sich eine generalisierte sarkomatöse Metastasierung in sämtlichen Organen einschließlich des Knochenmarks und eine Meningiosis sarcomatosa heraus.

#### 5. Patient S.U., geb. 2.4.1961

Der neunjährige Patient wurde im April 1970 wegen seit drei Wochen bestehender Leibschmerzen und Erbrechen auf Grund einer Appendizitis mit Verdacht auf Invagination in stationäre Behandlung genommen.

Bei der Laparotomie wurden die Appendix und ein im Coecum gefundener Tumor entfernt. Die histologische Diagnose ergab ein Lymphosarkom des Coecums.

Das Allgemeinbefinden des Kindes besserte sich postoperativ sehr gut. Ein Anhalt für Fernmetastasierung konnte nicht gefunden werden.

Die Weiterbehandlung erfolgte durch eine cytostatische Therapie mit Cyclophosphamid und durch eine Tele-Cobalt-60 Bestrahlung.

Nach Abschluß der initialen Bestrahlungstherapie konnte der Patient in gutem Allgemeinzustand nach einem zwei-monatigen Krankenhausaufenthalt entlassen werden.

Der Abschluß der Behandlung erfolgte ambulant.

Der Patient ist seit acht Jahren rezidivfrei.

6. Patient V.T., geb. 27.5.1969

Anfang Januar 1974 wurde der vierjährige Knabe, der seit einem Monat anhaltend über Bauchschmerzen geklagt hatte, in stationäre Behandlung genommen. Zwischen Nabel und Symphyse befand sich rechts paramedian eine sichtbare kugelige Vorwölbung des Abdomen. Palpatorisch konnte ein glatter faustgroßer, nach rechts ausladender derber Tumor festgestellt werden. Knochenmark und Liquor wiesen keine pathologischen Befunde auf.

Bei der Laparotomie fand sich eine faustgroße Geschwulst im Bereich des terminalen Ileum und des Coecum. Sie war mehrknotig, sehr derb, blaßrosa gefärbt und allseits von einer Kapsel umgeben. Sie wurde durch Resektion des terminalen Ileum und des Colon ascendens entfernt.

Mehrere vergrößerte Lymphknoten im Mesenterium wurden ebenfalls beseitigt. Am eröffneten Darm war zu erkennen, daß der Tumor sich intramural, zirkulär wachsend, ausgebreitet hatte. Die histologische Untersuchung ergab ein lymphoblastisches Sarkom vom B-Zellentyp, speziell vom Typ des Burkitt-Tumors im Ileocoecalbereich mit Zerstörung der Dünn- und Dickdarmwand und Ulceration.

Die Resektatränder und die entfernten Lymphknoten waren histologisch tumorfrei. Der postoperative Verlauf war komplikationsfrei. Die cytostatische Therapie bestand in wöchentlichen intravenösen Gaben von Prednison. Am zehnten postoperativen Tag wurde mit einer Tele-Cobalt-60 Bestrahlung der Ileocoecalregion begonnen. Das Kind wurde nach dreiwöchigem Klinikaufenthalt in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Die Bestrahlungstherapie wurde bis zu einer Gesamtdosis von 3000 rad ambulant fortgeführt, desgleichen die cytostatische Therapie.

Das Kind blieb bis jetzt, also vier Jahre rezidivfrei.

## 7. Patient A.G., 56 Jahre

Ein damals 49-jähriger Mann erkrankte 1969 an unklaren Abdominalbeschwerden, die zur Laparotomie wegen Appendizitisverdacht zwangen. Der Operateur fand eine makroskopisch völlig intakte Appendix, daneben jedoch zwei je hühnereigroße markig-weiche, auf das Mesenterium übergreifende Geschwulstknoten im unteren Ileum.

Auch im Mesenterium wurden mehrere bis zu pflaumengroße ähnliche Tumor (Metastasen?)-knoten gefunden.

Die Schnellschnittdiagnose lautete: infiltrierend und metastasierend wachsendes Lymphosarkom. 40 cm Dünndarm und ein großer Teil des Mesenterium wurden operativ entfernt.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Da es sich bei dem Patienten um einen mit dem Operateur gut befreundeten Arzt handelte, wurde ihm die Diagnose verschwiegen und ihm die Notwendigkeit der Operation mit der "Appendizitis" plausibel gemacht. Man beschloß, unter ständiger Kontrolle des Patienten und insbesondere seines Blutbildes zunächst abzuwarten und massivere Therapie erst nach Abklingen der Operationsfolgen bzw. Auftreten weiterer Symptome einzuleiten. Wider jedes Erwarten jedoch traten bis zum Jahre 1978 keine weiteren Beschwerden auf und der Patient ist voll in seinem Beruf tätig. Eine bislang 9-jährige Überlebenszeit bei einer so schwerwiegenden Diagnose mußte Zweifel an ihrer Richtigkeit aufkommen lassen.

## 8. Patient P.A., geb. 19.3.1955

Anlässlich einer Appendektomie bei einem fast 12 Jahre alten Knaben wurde im Januar 1967 ein ringförmig wachsender, muttermundähnlich geformter Tumor am Coecum entdeckt. Histologisch handelte es sich um ein retikulumzellhaltiges Sarkom. Metastasen in den regionären Lymphknoten wurden nicht festgestellt.

Der Tumor wurde zunächst in toto exstirpiert. Zwei Wochen später wurde eine Hemicolektomie vorgenommen. Auch die bei der zweiten Operation entfernten mesenterialen Lymphknoten waren tumorfrei.

Die Therapie umfaßte eine Tele-Cobalt-60 Bestrahlung und eine cytostatische Behandlung mit Endoxan.

Seit Ende März 1967 wurde der Patient mit Cyclophosphamidinjektionen ambulant behandelt. Bis Dezember 1969 wurde die Endoxantherapie weitergeführt.

Bei der 1970 durchgeführten Lymphangiographie wurden keine eindeutig pathologischen Befunde erhoben. Weder klinisch noch röntgenologisch konnten Metastasen festgestellt werden.

Seit 1967, also seit neuen Jahren ist der Patient tumorfrei.

## 2.3. Abbildungen der Fälle und Einordnung in die Kieler Nomenklatur

### 2.3.1. Maligne Lymphome höherer Malignität

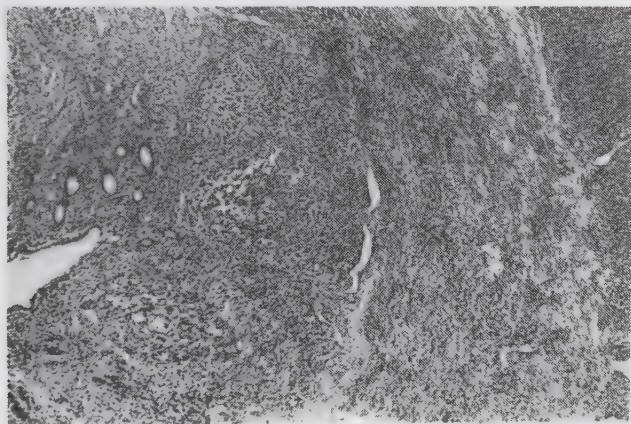


Abb.1 : T.A., 8 Jahre alt, wegen Verdachtes auf Appendizitis laparotomiert. Faustgroßer Ileocökaltumor, Invaginationsileus.  
Histologische Diagnose: Prof. Dr. M a ß h o f f :  
Lymphoblastisches Sarkom.  
Weiterer Verlauf leukämisch, Tod ein Jahr später an ausgedehnter Metastasierung.  
Mikroskopisch erkennt man in unserer Abbildung ein diffus wachsendes, die gesamte Dünndarmwandung des Ileum infiltrierendes lymphzelliges Neoplasma.

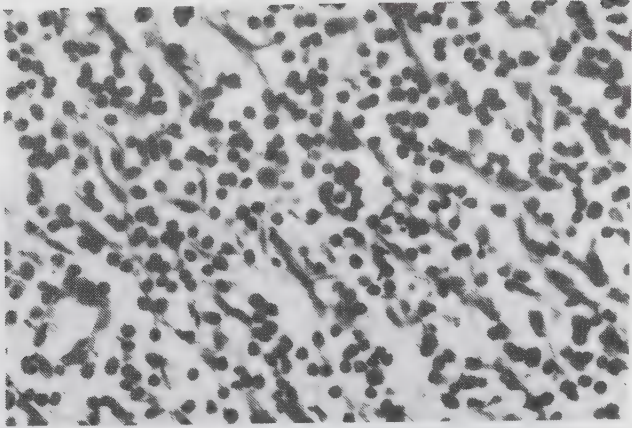


Abb.2 : Gleicher Fall wie in Abb.1

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man einen kleinzelligen undifferenzierbaren Typ wuchernder Lymphoblasten. Malignes Lymphom hohen Malignitätsgrades!

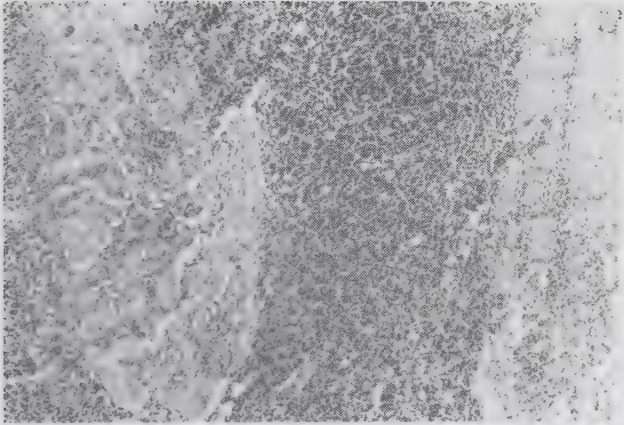


Abb.3 : H.B., 11 Jahre alt, wegen eines tastbaren Unterbauchtumors laparotomiert. Rektum, Sigma, Blasenwand und Ileum sind in die Geschwulst einbezogen. Tod 2 1/2 Monate post operationem. Histologisch liegt ein monomorphes, die Darmwand ganz diffus infiltrierendes kleinzelliges Lymphoblastom (sarkom). Die Darmwandmuskulatur ist durch die Geschwulstzellen stark dissoziiert.

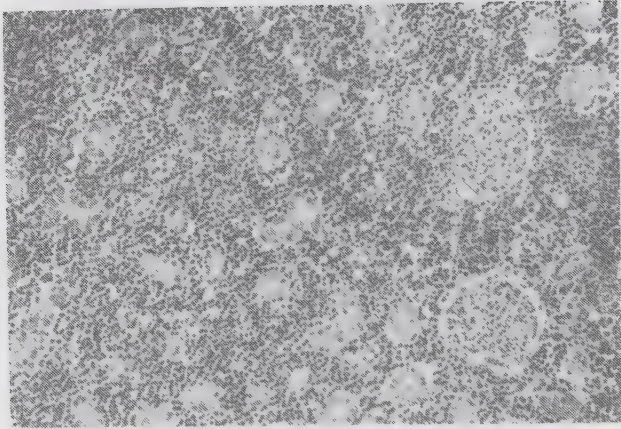


Abb.4 : Gleicher Fall wie Abb. 3

Kleine lymphzellige nichtdifferenzierte Infiltrate breiten sich diffus metastatisch in der Niere aus. Die Glomerula sind dazwischen recht gut erhalten, - ähnlich wie bei leukämischen Niereninfiltraten. Der Verlauf war in diesem Falle klinisch jedoch nicht leukämisch!

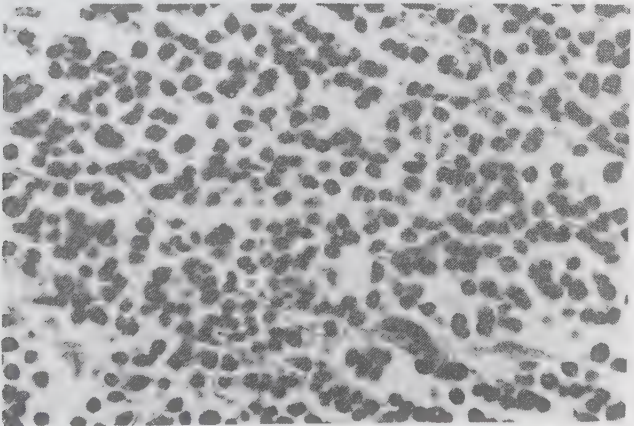
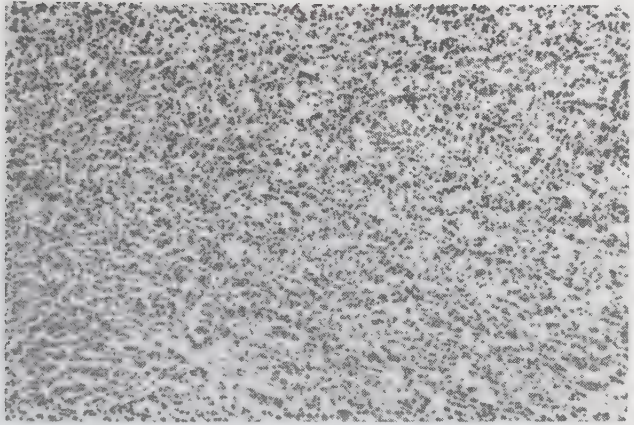


Abb. 5a und 5b : Gleicher Fall wie Abb. 3 und 4

Bei stärkerer Vergrößerung ist eine deutlich isomorphe Lymphzellwucherung gleichmäßig rund- und nacktkerniger Zellen zu beobachten.

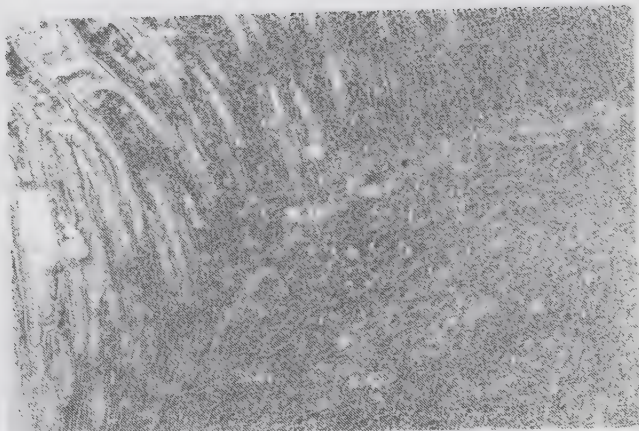


Abb.6 : B. M-K., 5 Jahre alt. Appenektomie und Entfernung  
einen pflaumengroßen Tumorinfiltrates im Ileum  
mit Stenose der Darmlichtung. Tod 5 Monate später  
an Metastasierung bei leukämischen Verlauf.  
Histologie: Ganz diffuse Infiltration des Ileum  
durch kleinzellig-monomorphe Lymphoblasten.  
Malignes Lymphom hoher Malignitätsstufe!

### 2.3.2. Maligne Lymphome geringerer Malignität

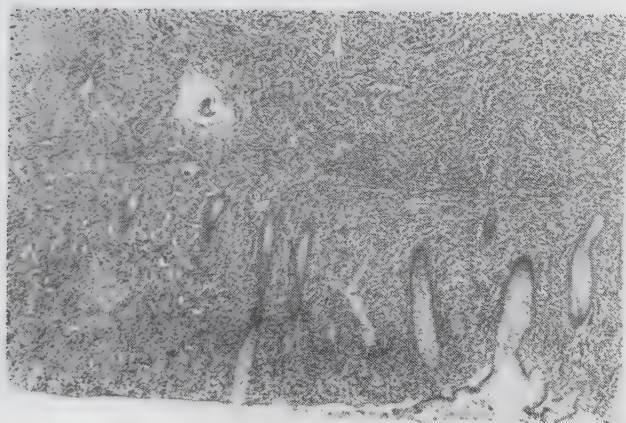


Abb.7 : S.U., 9-jähriger Knabe, wegen Verdachtes auf Appendizitis laparotomiert. Entfernung eines Ileocökaltumors. Histologische Diagnose: Lymphosarkom.

Postoperativ Besserung des Allgemeinbefindens, keine Metastasierung. Cytostatikatherapie mit Cyclophosphamid, anschließend kurze Tele-Kobalt-60 Bestrahlung des Operationsbereiches. Seit 8 Jahren rezidivfrei.

Mikroskopisch erkennt man eine ganz diffuse und ungeordnete Schleimhaut- und Wandinfiltration des Darmes, die wegen grenzüberschreitenden Wachstums zu Recht als Sarkom definiert wurde. Es ist keine auch nur andeutungsweise follikuläre Struktur zu erkennen.

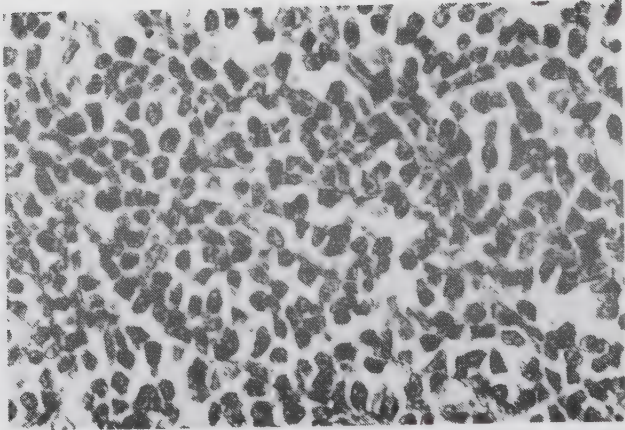


Abb.8 : Gleicher Fall wie Abb.7

Bei stärkerer Vergrößerung jedoch sieht man, - abweichend von den bisherigen Fällen -, eine erhebliche größere Ausgangszelle der Geschwulst (Centrocyt-Centroblast?) mit großen, plumpen oft gekerbten, auch polymorphen Kernen. PAS-Reaktion negativ. Keine plasmazytäre Komponente. Bisweilen liegen die Zellen reihenförmig an ein Faserstroma geordnet. Meist auffallend große und plumpe Nukleoli.

Diagnose: centroblastisch-centrocytisches Lymphom.

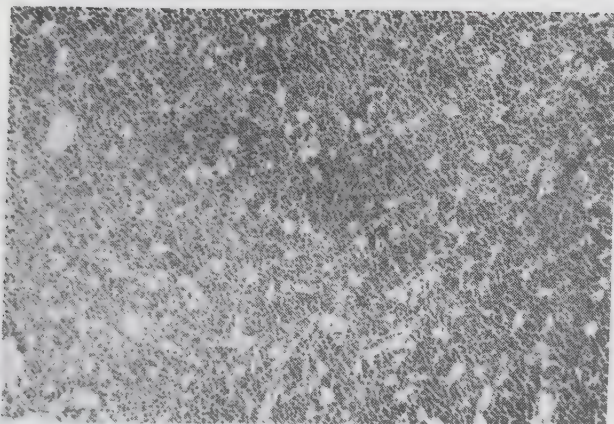


Abb.9 : V.T., 4 Jahre alt. Faustgroßer, palpabler Tumor im Ileocökalbereich, mehrknotig, markig-derb. Schnittfläche blaßrosa. Resektion des terminalen Ileum, des Colon ascendens und einiger vergrößerter mesenterialer Lymphknoten. Histologische Diagnose: lymphoblastisches Sarkom vom B-Zellen-Typ (Prof. Dr. L e n n e r t), dem Burkitt-tumor analog!  
Postoperativ: Cytostatische- und Strahlentherapie. Kind seit 4 Jahren rezidivfrei!  
In unserer Abbildung sieht man eine teils diffuse, teils follikuläre Wucherung vorherrschender großer Lymphoblasten vom B-Zellen-Typ. Zwischen ihnen sind bemerkenswert zahlreiche, in nahezu gleichen Abständen gelegene, phagozytierende Histiozyten (Makrophagen) zu finden, sodaß sich das bekannte "Sternhimmelbild" ergibt, welches einen dem Burkitt-tumor ähnlichen Aspekt verleiht.

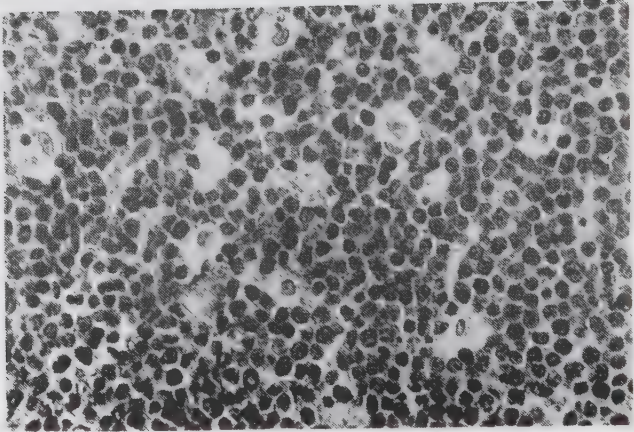


Abb.10 : Gleicher Fall wie in Abb.9  
Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man typische  
große B-Lymphoblasten und "Sternhimmelzellen".  
Das Kernchromatin der Lymphoblasten variiert  
in seiner Dichte erheblich.

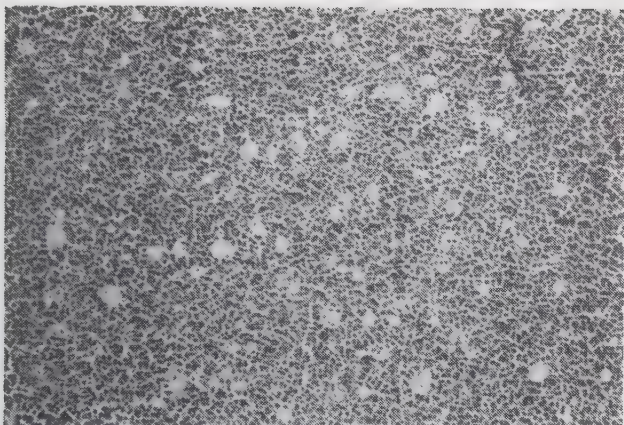


Abb.11 : G.A., 49-jähriger Mann, wegen Appendizitisverdacht operiert. Resektion eines 40 cm langen tumorinfiltrierten und stenosierte Ileumteils und mehrerer bis zu hühnereigroßer mesenterialer Lymphknoten sowie eines großen Teils des derb-plattenförmig infiltrierten Mesenterium. Keine Nachbestrahlung, keine cytostatische Therapie! Seit jetzt 9 Jahren rezidivfrei!

Histologische Diagnose (1969) : Lymphosarkom, 1976 : "Immunoblastische Form eines malignen Lymphoms". Burkitt-variante (Prof.Dr.Stein).

Mikroskopisch erkennt man wiederum eine recht diffuse Wucherung dunkelkerniger lymphatischer Zellen mit eingestreuten "Sternhimmelzellen".

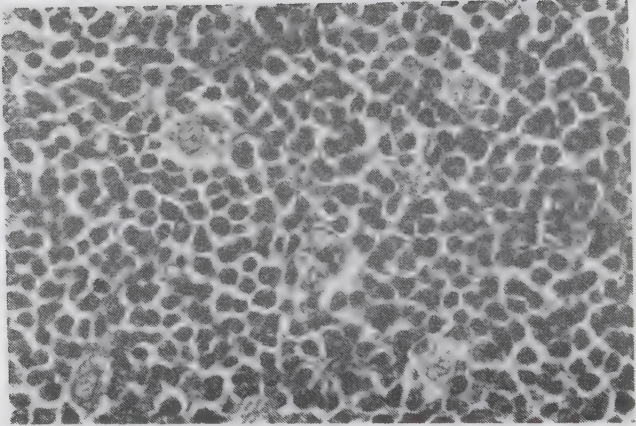


Abb.12 : Starke, äußerst dichtzellige Proliferation grenzüberschreitender B-Zell-Immunoblasten mit dunklen Kernen, größerer und plumperer Form als in den Fällen 1 - 3. PAS-Reaktion negativ, keine Plasmazellkomponente!

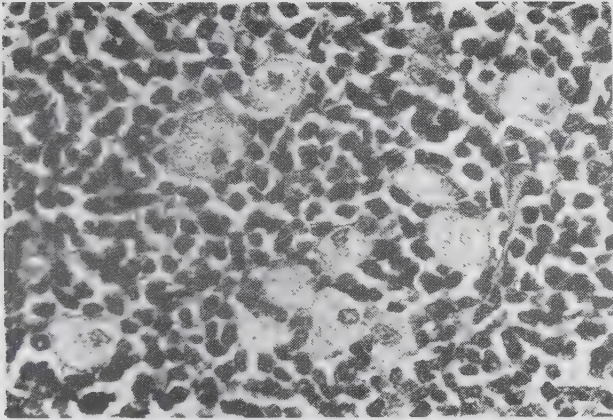


Abb.13 : Gleicher Fall wie in Abb. 11 und 12

Zu sehen sind viele typische Makrophagen mit  
schaumigem Cytoplasma umgeben von dunkelkernigen  
und andeutungsweise gelegentlich "follikulär"  
formierten Lympho-(Immuno)blasten.

### 3. Diskussion

---

Wir haben 8 Fälle von intestinalen "malignen Lymphomen" (heutiger Nomenklatur) untersucht, von denen wir 6 auch histologisch belegen konnten.

Diese 8 Fälle waren sämtlich vor Einführung der neueren Kieler Klassifikation beurteilt und als "Sarkome" bzw. "maligne Lymphome" bezeichnet worden. Soweit es sich - wie aus dem Verlauf hervorgeht - um eindeutig sehr bösartige Neubildungen handelte, wurde die Bezeichnung "Sarkom" zu Recht gewählt. Diese Benennung ist auch dem Kliniker stets verständlich und man muß sich wohl die Frage stellen warum in der Kieler Nomenklatur auf diesen Begriff so vollkommen verzichtet wurde, zugunsten einer nicht so klaren und aussagekräftigen Bezeichnung "Blastom". Im übrigen scheint uns Verdienst und Fortschritt moderner Nomenklaturen darin zu liegen, diejenigen Fälle aus der Gruppe der "Sarkome" zu lösen, die in der Tat keine echten Geschwülste zu sein scheinen, sondern als immunologische Proliferationsphänomene zu gelten haben.

Dies wird und kann auch therapeutische Konsequenzen haben. Besonders gilt dies für jene Tumoren, die sich zwar eindeutig invasiv verhalten - wie unser Fall 7, aber trotzdem geheilt wurden, wenigstens für einen zur Zeit 9 Jahre betragenden Beobachtungszeitraum.

Unsere mit Abbildungen belegten retrograden Beobachtungen lassen folgende Feststellung zu : Bei allen 6 Fällen liegen eindeutig als infiltrierend beschriebene lymphzellige Gewächse vor, die trotz dieser als gewöhnlich maligne geltenden Charakteristika in nur drei Fällen einen tatsächlich bösartigen, in den anderen drei Fällen aber einen gutartigen Verlauf nahmen. Von diesen 6 beschriebenen Fällen gehören 5 in die Gruppe von hohem Malignitätsgrad. Fall 5, nach der Kieler Klassifikation zu den Lymphomen niedrigen Malignitätsgrad zählend, gehört zu

den Überlebenden. Zwei Patienten überlebten trotz der Diagnose eines Lymphoms mit hohem Malignitätsgrad. Hierzu ist festzustellen, daß der gutartige Verlauf nicht unbedingt die tatsächliche Benignität eines Tumorprozesses beweist, da durch die operative Entfernung und anschließende Chemo- und Strahlentherapie auch ein primär bösartiger Tumor geheilt werden kann. Es fällt aber trotzdem auf und ist nicht zu verkennen, daß histologische Gemeinsamkeiten bei unseren 6 Fällen insofern bestehen, als die bösartig verlaufenden eine gleichartige oder zumindest ähnliche kleinzellige Zelltype der lymphzelligen Wucherung präsentieren, während die gutartigen Verläufe sich als immunocyttische Zellformen katalogisieren lassen.

Trotzdem ist nicht zu verhehlen, daß auch diese Tumoren zu den malignen Lymphomen zu rechnen sind und somit nicht als harmlos zu gelten haben, zumal deswegen nicht, weil mit Änderungen und Übergängen der verschiedenen Lymphzellentypen zu rechnen ist ( 20,30,47 ).

Eine kritische Überprüfung der Tragfähigkeit der Kieler Klassifikation ist selbstverständlich nicht aufgrund der Beobachtung einiger weniger Fälle möglich, zumal wir das Problem der Umwandlungen von hyper - oder neoplastischen Erkrankungen noch viel zu wenig beurteilen können. Die Kieler Forschergruppe spricht schlicht von "Ausbrechertypen", wenn ein Lymphom von zunächst gering eingeschätzter Malignität doch unbezweifelbar bösartig wird.

Umgekehrt jedoch dürfte ein "Malignitätsverlust" eines primär sehr bösartigen Blastoms kaum vorkommen - es kann lediglich gelingen, die Zahl der bösartig wuchernden Zellen kritisch zu vermindern etwa durch Bestrahlung oder Cytostatika oder kombinierte Behandlung.

Die Plastizität und Wandlungsfähigkeit der Zellen der lymphatischen Gruppe ist schließlich auch klinisch-

physiologisch und in der Zellkultur z.B. unter Phythämagglutininwirkung bekannt und kann nicht ernstlich bestritten werden. Es ist auch bekannt, daß eine Geschwulst im Verlauf der Therapie nicht unbedingt stationär bleibt, sondern sich ana- oder kataplastisch entwickeln bzw. differenzieren kann ( 36,45 ).

Im übrigen haben wir es grundsätzlich und in allen Fällen mit Krankheiten zu tun, die als "maligne Lymphome", - wenn auch höherer oder geringere Malignitätsstufe, - aber immerhin doch nach der Kieler Nomenklatur als maligne bezeichnet werden. Auch andere maligne Geschwülste, etwa die Carcinome, zeigen nach allgemeiner Erfahrung - durchaus unterschiedliche "Malignitätsstufen"(RÖSSLE), auch verschiedene Metastasierungshäufigkeit und damit wechselnde Verlaufszeiten bis zum (tödlichen?) Ende.

Da in der vorliegenden Untersuchung 7 von 8 Fällen Kinder im Alter von 4-12 Jahren betreffen, ist auf die Besonderheiten der malignen Lymphome im Kindesalter einzugehen. Die Vielzahl der Lymphome reduziert sich im Kindesalter auf eine relativ kleine Gruppe. Diese umfaßt den Morbus Hodgkin und von den "Nicht-Hodgkin-Lymphomen" nur die lymphoblastischen Sarkome und das immunoblastische Lymphom, also Lymphome von hohem Malignitätsgrad. Lymphome von niedrigerem Malignitätsgrad kommen im Kindesalter nur verhältnismäßig selten vor.

Die lymphoblastischen Sarkome des Kindesalters nehmen in einem hohen Anteil einen leukämischen Verlauf und gehen nicht selten in die akute lymphoblastische Leukämie über. Über derartige leukämische Transformation nach durchschnittlich 2-7 monatiger Krankheitsdauer ist in bis zu 70 % der Fälle berichtet worden.

Eine deutlich geringere Tendenz zur leukämischen Verlaufsumwandlung zeigen indessen bei entsprechend günstigerer Prognose die Fälle mit primärem Befall des Intestinums (der Ileocökalregion) ( 1,23,24,27,44).

Abweichend von der Lokalisation des ersten Lymphknotenbefalls des Erwachsenen (Hals-Thoraxregion), wird im Kindesalter ein doppelt so häufiger Erstbefall des Abdomens, speziell der Ileocökalregion gefunden ( 22,23,43).

Von unseren 7 Fällen kindlicher intestinaler maligner Lymphome nahm einer (Fall 1) schon ein halbes Jahr nach der Diagnosestellung einen leukämischen Verlauf, Fall 3 nach drei Monaten. Unser Fall 2 zeigte zwar keinen leukämischen Verlauf, verstarb aber an den Folgen des sich sehr weit ausbreitenden Tumors.

In der Zeit der von uns mitgeteilten 8 Fällen war noch keine histo-chemische oder immunologische Bestimmung bzw. Einordnung der beteiligten Tumorzellen üblich, da noch nicht bekannt. Es erschien uns daher von großem Interesse, eine retrospektive Beurteilung unter Berücksichtigung neuerer Fakten vorzunehmen, um die Berechtigung der neuen Nomenklatur zu prüfen. Allein die Tatsache, daß wir ganz extrem unterschiedliche Verläufe registrieren mußten, läßt die Richtigkeit des Versuchs einer neuen Klassifikation offenbar erscheinen.

Es muß jedoch, - wie schon oben gesagt-, eine sehr große statistische Erhebung gefordert werden, um zu einer wirklich verbindlichen Aussage und Vorstellung bezüglich der mehr oder minder guten, im allgemeinen sowieso schlechten Prognostik dieser Proliferationsprozesse zu kommen.

Parallel dazu laufen z.Zt. Forschungen, die die Serumimmunologie sowohl des Burkitt-tumors als auch der malignen Lymphome betreffen.

Hier sind sehr verblüffende und auch die infektiöse Mononukleose mit einbeziehende Befunde erhoben worden, die bei gleichzeitig auch gelegentlich identischem Virusnachweis ( Ebstein-Barr-Virus, Viren der Herpesgruppe ) zu Überlegungen führten, inwieweit innere Verwandtschaften zwischen malignen Lymphomen, infektiöser Mononukleose und Burkittumoren bestehen ( 3,14,21,46 ).

Diese Tatsachen können hier jedoch nur erwähnt, nicht näher ausgeführt werden, da unser Thema ein ausschließlich morphologisch-klinisches ist.

Es kann aber nicht übersehen werden, daß sich hier Entwicklungen anbahnen, die unsere Erkenntnisse u.U. in neue Richtungen zwingen. Was die Beziehung zur Morphologie angeht, so wird man sehr an die vor 20 Jahren heftig geführte Diskussion erinnert, die vor allem von B Ü N G E L E R entfacht wurde, und die sich um die Frage drehte, ob Leukosen nun eigentlich maligne Tumoren (Neoplasien) oder nicht doch nur reaktive (gesteuerte) Hyperplasien seien ( 6 ). Die hier skizzierten Zusammenhänge zwischen Immunserologie und Virusforschung könnten durchaus ergeben, daß wenigstens ein Teil der Lymphome "reaktiv-hyperplastischer" Natur sind, - womit sich auch zwanglos die von der Kieler Arbeitsgruppe um L E N N E R T als "Lymphome geringeren Malignitätsgrades" und somit vielleicht (zunächst noch) reaktiv-hyperplastische Prozesse erklären ließen.

#### 4. Bemerkungen zur Prognose der Non-Hodgkin-Lymphome

---

Die Prognose der Non-Hodgkin-Lymphome wird bestimmt

1. vom Entstehungs- und Ausbreitungsmuster, das in einer Stadieneinteilung zum Ausdruck gebracht werden kann
2. vom histopathologischen Typ und
3. von der Wirksamkeit und dem Anwendungsbereich der Behandlungsmethoden, insbesondere der Radio- und Chemotherapie ( 35 ).

Damit der Kliniker ein Grundlagenmaterial hat, um mit der Therapie zu beginnen, braucht er einerseits die histologische Diagnose und andererseits muß er eine Stadieneinteilung vornehmen, um sich exakt über die Ausbreitung des Krankheitsprozesses zu orientieren.

Im allgemeinen besteht Übereinstimmung darin, daß die Ann Arbor Klassifikation die onkologische Charakteristik der Nicht-Hodgkin-Lymphome grundsätzlich richtig wiederzugeben vermag und darum anwendbar ist, daß es jedoch einige Unterschiede des Verhaltens gegenüber den Hodgkin-Lymphomen gibt, die eine Modifikation der Klassifikation notwendig machen ( 34,35 ).

Indessen ist es auch bekannt, daß die Prognose und Therapie bei den Non-Hodgkin-Lymphomen in stärkerem Maße vom histologischen Bild abhängig ist, als bei den Hodgkin-Lymphomen. So konnten C O X et al in einer retrospektiven Studie feststellen, daß die Strahlensensibilität überwiegend vom histologischen Muster der Tumoren abhängig ist und nicht von der Zeit, in der die Dosis verabreicht wird ( 34 ).

Die in der Literatur mitgeteilten malignen Lymphome zu beurteilen stellt sich als sehr schwierig heraus. Denn fast jede Untersuchungsgruppe hat ihre eigene modifizierte Nomenklatur, sodaß die verschiedenen Untersuchungsergebnisse, oft nicht mehr vergleichbar sind.

Schon aus diesem Grunde ist eine einheitliche und allseitig verbindliche Nomenklatur dringend erforderlich und anzustreben, da ohne sie niemals eindeutige Antworten auf so brennende Fragen wie Prognose und optimale Therapie zu erwarten sind.

Dennoch werden in der Literatur immer wenige Fälle mit einer langen Überlebenszeit (5-28 J.) erwähnt ( 7,8,11,18,19,40,41,42 ), wofür es sicherlich die folgenden Erklärungen gibt:

- 1.) Die Fälle, die lange überlebten, wurden durch die Therapie geheilt.
- 2.) Es lagen Lymphome von "niedrigerer Malignität" vor.

Es kann nicht wundern, daß bei der herrschenden Konfusion in der Nomenklatur einige Autoren resignieren und die Meinung vertraten, daß überhaupt keine Beziehung zwischen dem histopathologischen Typ des Lymphoms und dem Verlauf festzustellen sei ( 10,29 ).

Dies wird besonders verständlich, wenn einem Beobachter häufig sog. "Ausbrechertypen" (s.o.) begegnen, die alle Voraussagen Lügen strafen.

## 5. Andere Untersuchungen über die Tragfähigkeit der Kieler Klassifikation

---

Es ist zu erwähnen, daß auch Mitglieder der Kieler Lymphomgruppe in Zusammenarbeit mit anderen Untersuchern sich bereits mit der Klinik und der Prognostik der Kieler Nomenklatur befaßt haben.

Eine Studie über die Klinik des centrocytischen, centroblastisch-centrocytischen, lymphoblastischen und immunoblastischen Lymphoms ( 5 ) kommt zum Ergebnis, daß die bisher vorliegenden klinischen und insbesondere die prognostischen Daten, die Richtigkeit der in der Kieler Klassifikation vorgeschlagene Unterteilung in Lymphome von niedrigen und hohen Malignitätsgrad beweisen. In dieser Untersuchung wurde die Überlebenszeit der Patienten an Hand von Sterbetafeln ausgewertet. Unter den Lymphomen mit niedrigem Malignitätsgrad hatte das centroblastisch-centrocytische Lymphom eine recht günstige Prognose. Dazu ist zu bemerken, daß Lennert bei dieser Gruppe häufig einen Übergang in das centroblastische Lymphom, einen Tumor von hohem Malignitätsgrad, beobachtete ( 25 ). Weiterhin wird in dieser Studie bemerkt, daß einigen histologisch definierten Lymphom-Entitäten klinische Korrelate entsprechen. Ob dies jedoch für alle Lymphome der Kieler Klassifikation zuträfe, sei jedoch noch nicht zu entscheiden.

Eine andere Studiengruppe ( 48 ) befaßte sich mit der Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kieler Klassifikation unter Berücksichtigung des lymphoplasmacytoiden Lymphoms und der chronisch lymphatischen Leukämie. Hier wurde u.a. die Frage aufgeworfen, ob es eine chronisch lymphatische Leukämie mit Paraproteinämie überhaupt gibt.

Die Überlebenszeit der Patienten mit lymphoplasmacytoiden Lymphom bestätigte, daß dieses Lymphom eine

Entität darstellt. Es wurde festgestellt, daß die drei histologischen Subtypen eine etwas verschiedene Lebenserwartung haben.

Es ist zu bemerken, daß diese beiden Untersuchungen grundsätzlich die Konzeption der Kieler Klassifikation abstützen.

In einer weiteren Untersuchung der Kieler Lymphomgruppe wurden 405 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphmen nach der Kieler Klassifikation diagnostiziert und retrospektiv untersucht ( 4 ).

Ergebnis dieser Studie war, daß die in der Kieler Klassifikation vorgeschlagenen Einteilung in Lymphome von niedrigem und hohem Malignitätsgrad klinisch, insbesondere prognostisch relevant ist. Weiterhin konnte bestätigt werden, daß einige histologisch definierte Lymphomentitäten distinkte klinische Korrelate besitzen.

## 6. Zusammenfassung

---

An Hand von 8 Fällen intestinaler maligner Lymphome mit bekanntem Verlauf wird der Versuch gemacht, sie retrospektiv nach der neuen "Kieler Nomenklatur" einzuordnen.

Dies hat nicht nur etwa das Ziel, neue Namen zu setzen, sondern den Anspruch der Kieler Nomenklatur auf prognostische Aussagen zu prüfen. Die Einteilung in maligne Lymphome "höherer und niedriger Malignität" ist ein solcher Anspruch, und er erweist sich bei der bescheidenen Zahl unserer Fälle als immerhin berechtigt. Es war möglich Gemeinsamkeiten bei den rasch tödlich verlaufenden und bei den langfristig günstiger verlaufenden Krankheiten und histomorphologischen Bildern des Lymphzellentyps herauszuarbeiten, - wie sie die LENNERTsche Konzeption darlegen will. Es erscheint uns dringlich und notwendig, daß derartige Verlaufsstudien in großem statistischen Maßstab durchgeführt werden, wie die Untersuchung von BRITTINGER et al ( 4 ), um auch zu therapeutischen Konsequenzen zu kommen. Voraussetzung dafür ist allerdings eine möglichst bald anzustrebende einheitliche Nomenklatur und auch ein Vergleich vergleichbarer maligner Lymphome. Aus diesem Grunde haben wir ausschließlich primär intestinale maligne Non-Hodgkin Lymphome für unsere Studie gewählt. Es muß ferner, wie wir ausführlich darlegten, bedacht werden, daß erstens alterbedingte Verschiedenheiten des Verlaufes zu kalkulieren sind, und daß zweitens auch durch die Therapie bedingte Abwandlungen des Verlaufes und sogar des Differenzierungsbildes der malignen Lymphome vorkommen, - wobei die völlig aus dem Rahmen laufenden Fälle und Formen als "Ausbrechertypen" bezeichnet werden, die eine besondere und sorgfältige Betrachtung, - auch bezüglich ihrer statistischen Häufigkeit, - verdienen.

Literaturverzeichnis

---

- (1) BAILEY, R.J., E.O.BURGERT, D.C.DARLIN:  
Malignant Lymphoma in children  
Pediatr. 28 (1961) 985-992
- (2) BEGEMANN, H., J.RASTETTER, W. KAROTH:  
Klinische Hämatologie 2. Aufl.  
Thieme, Stuttgart 1975 537-538
- (3) BEGEMANN, H., J.RASTETTER, W. KAROTH:  
Klinische Hämatologie 2. Aufl.  
Thieme, Stuttgart 1975  
524-527, 538-540
- (4) BRITTINGER, G., H.BARTELS, K.BREMER, A.BURGER,  
E.DÜHMKE, E.KÖNIG, A.STACHER, H.STEIN, H.THEML,  
R.WALDNER:  
Retrospektive Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der Kiel-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome  
Strahlentherapie 153 (1977) 222-228
- (5) BRITTINGER, G., H.BARTELS, K.BREMER, E.DÜHMKE,  
U.GUNZER, E.KÖNIG, H.STEIN:  
Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kiel Klassifikation: Centrocytisches Lymphom, centroblastisch-centrocytisches Lymphom, lymphoblastisches Lymphom, immunoblastisches Lymphom  
in: LÖFFLER H.: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien  
J.F. Lehmann, München 1975 211-223
- (6) BÜNGELER, W., W.ROTTER:  
Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie  
Band I  
Walter de Gruyter Verlag, 1955 414-770

- (7) CORNES, J.S.:  
Primary lymphosarcoma of the small intestine -  
an unusual case, with long survival  
Brit. med. J. I<sub>1</sub> (1961) 638-640
- (8) COX, J.D., A.J. LAUGIER, R. GERARD-MARCHANT:  
Apparently localized and regionally advanced  
malignant lymphoreticular tumors in the adult.  
Early course following studies  
Cancer 29 (1972) 1043-1051
- (9) DAWSON, P.J., R.A. COOPER, O.N. RAMBO:  
Diagnosis of malignant lymphoma. A clinicopathologic  
analysis of 158 difficult lymph node biopsies  
Cancer 17 (1964) 1405-1413
- (10) FAULKNER, J.W., M.B. DOCKERTY:  
Lymphosarcoma of the small intestine  
Surg. Gyn. Obst. 95 (1952) 76-84
- (11) FREEMAN, C., J.W. BERG, S.J. CUTLER:  
Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas  
Cancer 29 (1972) 252-260
- (12) GALL, E.A., T.B. MALLORY:  
Malignant lymphoma. A clinicopathologic survey of  
618 cases  
Amer. J. Path. 18 (1942) 381-395
- (13) GERARD-MARCHANT, R., I. HAMLIN, K. LENNERT, R. RILKE,  
A.G. STANSFELD, J.A.M. VAN UNNIK:  
Classification of Non-Hodgkin's lymphomas  
Lancet 2 (1974) 406-408
- (14) GUNZ, F., A.G. BAIRNIE:  
Leucemia third edition  
Grune and Stratton, New York, 1974 94-98
- (15) HARDISTY, R.M., D.J. WEATHERALL:  
Blood and its disorders  
Blackwell scientific publication, Oxford, 1974  
1276-1279

- (16) HURST,D.W., O.O.MEYER:  
Giant follicular lymphoblastoma  
Cancer 14 (1961) 753-778
- (17) HUBER,H., G.MICHELMAYER, M.FALKENSAMMER, CH.PATHOULI,  
G.WEISER, B.LEDER:  
Immunologische Veränderungen bei Non-Hodgkin-Lymphomen  
in: LÖFFLER,H.: Maligne Lymphome und monoklonale  
Gammopathien  
J.F. Lehmann, München 1975 273-280
- (18) JACKSON,P.P., C.J.COADY:  
Primary lymphomas of the gastrointestinal tract  
Arch.Surg. 78 (1954) 458-463
- (19) KAHN,L.B., G.SETZER, R.O.C.KASCHULA:  
Primary gastrointestinal lymphoma. A clinicopathologic study of 57 cases  
Amer.J.Dig.Dis. I (1972) 219-232
- (20) KIM,H., R.F.DORFMANN:  
Morphological studies of 84 untreated patients  
subjected to laparotomy for the staging of Non-Hodgkin's lymphomas  
Cancer 33 (1974) 657-671
- (21) KLEIN,G.:  
Immunological aspects of Burkitt's lymphoma  
Adv.Immunol. 14 (1971) 187-250
- (22) LANDBECK,G.:  
Besonderheiten maligner Lymphome im Kindesalter  
in: STACHER,A.: Leukämien und maligne Lymphome  
Urban und Schwarzenberg, München, 1974 487-493
- (23) LANDBECK,G., G.GAEDICKE, K.WINKLER, H.STEIN:  
Besonderheiten der malignen Lymphome im Kindesalter  
in: LÖFFLER,H.: Maligne Lymphome und monoklonale  
Gammopathien  
J.F.Lehmann, München, 1975, 225-233

- (24) LEMRLE.M., R.GERARD-MARCHANT, D.SARAZZIN, H.SANCHO,  
G.TCHERNIA, O.SCHWEISGUTH:  
Lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma in  
children - a retrospective study of 172 cases  
Cancer 32 (1973) 1499-1507
- (25) LENNERT,K.:  
Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin-  
Lymphome  
in: LÖFFLER,H.: Maligne Lymphome und monoklonale  
Gammopathien  
J.F. Lehmann, München 1975, 145-166
- (26) LENNERT,K., N. MOHRI, H.STEIN, E.KAISERLING:  
The histopathology of malignant lymphoma  
Brit.J.Haemat. 31 (1975) 193-203
- (27) LENNERT,K., N.MOHRI:  
Pathogenese frühkindlicher Tumoren und Leukämien  
Verh.Dt.Ges.Path. (1971) 216-269
- (28) LENNERT,K., H.STEIN, E.KAISERLING:  
Cytological and functional criteria for the classi-  
fication of malignant lymphoma  
Brit.J.Cancer 31,Suppl.II, (1975) 29-43
- (29) LOEHR,W.J., Z.MUJAHED, F.D.ZAHN, C.F.GREY,  
B.THORBARNSON:  
Primary lymphoma of the gastrointestinal tract  
Ann.Surg. 170 (1969) 232-238
- (30) LOTZ,M.J., B.CHABNER, V.T.DEVITA, R.JOHNSON,  
C.BERARD:  
Pathologic staging of 100 consecutive untreated  
patients with non-Hodgkin's lymphoma extra-  
medullary sites of disease  
Cancer 37 (1976) 266-270

- (31) LUKES, R.J., R.D. COLLINS:  
A functional approach to the classification of  
malignant lymphoma  
in: Recent Results in Cancer Research 46, 18-30  
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- (32) LUMB, G., K.A. NEWTON:  
Prognosis in lymphoid tissue. An analysis of  
602 cases  
Cancer 10 (1957) 976-993
- (33) MURPHY, S.B., G. FRIZZERA, A.E. EVANS:  
A study of childhood non Hodgkin's lymphoma  
Cancer 36 (1975) 2121-2131
- (34) MUSSHOF, K.:  
Strahlenbehandlung der Non-Hodgkin-Lymphome  
in: LÖFFLER, H.: Maligne Lymphome und monoklonale  
Gammopathien  
J.F. Lehmann, München 1975, 315-327
- (35) MUSSHOF, K., H. SCHMIDT-VOLLMER:  
Prognosis of non Hodgkin's lymphomas with special  
emphasis on the staging classification  
Z. Krebsforsch. 83 (1975) 323-341
- (36) NADKARNI, J.S., J.J. NADKARNI, C. MANOLOV, E. FENYÖ,  
E. KLEIN:  
Characteristics of new cell lines derived from  
Burkitt lymphomas  
Cancer 23 (1969) 64-79
- (37) PATCHEFSKY, A.S., H.S. BRODVSKY, H. MENDUKE, M. SOTH-  
HARD, J. BROOLS, D. NICKLAS, W.S. HOGG:  
Non Hodgkin's lymphomas - a clinicopathologic  
study of 293 cases  
Cancer 34 (1974) 1173-1186

- (38) RAPPAPORT, H.:  
Tumors of the hematopoetic system  
in: Atlas of tumor pathology, Sec. III, Fac. 8  
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1966
- (39) RAPPAPORT, H., W. J. WINTER, E. B. HICKS:  
Follicular lymphoma. A reevaluation of its  
position in the scheme of malignant lymphoma,  
based on a survey of 253 cases  
Cancer 9 (1956) 792-821
- (40) REYES, E. S., R. W. TALLEY:  
Primary malignant tumors of the small intestine  
Amer. J. Gastroent. 54 (1970) 3-34
- (41) RÖSCH, W., G. HARTWICH, M. MÖRL, H. W. FUCHS:  
Ungewöhnliche Verlaufsformen maligner Lymphome  
des Gastrointestinaltraktes  
Leber Magen Darm 5 (1975) 239-245
- (42) ROSENBERG, S. A., H. D. DIAMOND, L. F. CRAVER:  
Lymphosarcoma: the effects of therapy and survival  
in 1.269 patients in a review of 30 years experience  
Ann. int. Med. 53 (1960) 877-897
- (43) ROSENBERG, S. A., H. D. DIAMOND, H. W. DRAGEON, L. F.  
CRAVER:  
Lymphosarcoma in childhood  
New Engl. J. Med. 11 (1958) 505-511
- (44) ROSENBERG, S. A., H. D. DIAMOND, B. JASLOWITH,  
L. F. CRAVER:  
Lymphosarcoma: a review of 1.269 cases  
Medicine (Balt), 40 (1961) 31-48
- (45) ROSENTHAL, S. R.:  
Significance of tissue lymphocytes in prognosis  
of lymphogranulomatosis  
Arch. Path. 21 (1936) 628-646

- (46) SCHMITZ, H.:  
Correlation between EBV infections and malignant lymphomas  
in: Recent Results in Cancer Research 46  
MUSSHOFF, K.: Diagnosis and therapy of malignant lymphomas  
Springer, Berlin, 1974, 53-58
- (47) SCHWARZE, E.W., P. UDE:  
Immunoblastic sarcoma with leucemic blood picture  
in the terminal stage of mycosis fungoides  
Virchows Arch., Abt. A 369 (1975) 165-172
- (48) STACHER, A., R. WALDNER, H. THEML:  
Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend  
der Kiel Klassifikation: Lymphoplasmocytoides  
Lymphom (LPL) und Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)  
in:  
LÖFFLER, H.: Maligne Lymphome und monoklonale  
Gammopathien  
J.F. Lehmann, München, 1975, 199-202
- (49) STEIN, H.:  
Immunchemische und immunzytologische Befunde bei  
Non-Hodgkin'lymphomen  
in.: LÖFFLER, H.: Maligne Lymphome und monoklonale  
Gammopathien  
J.F. Lehmann, München, 1975 167-183
- (50) WILLIAMS, W.J., E. BEUTLER, A.J. ERSLEV, R.W. RUNDLES:  
Hematology  
Mc Graw Hill, Inc. New York, 1972 902-906

## Lebenslauf

---

Am 14. September 1952 wurde ich als Tochter des Dr. Karl J e r i n g und seiner Ehefrau Marianne, geb. Dober in München geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Grundschule, anschließend das neusprachliche Städtische Elsa-Brandström-Gymnasium in München-Pasing. Das elfte Schuljahr, 1968/69 verbrachte ich im Rahmen eines amerikanischen Schuleraustausches in Kalifornien, in der Nähe von San Francisco. Dort besuchte ich eine High School, die ich mit dem "Diploma" abgeschlossen habe. Im Juni 1971 legte ich das Abitur in meinem früheren Gymnasium in München ab.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. das Studium der Zahnmedizin. Nach dem Physikum wechselte ich im Frühjahr 1974 an die Freie Universität Berlin über.

Das Studium habe ich mit bestandener Zahnärztlicher Prüfung im Sommer 1977 beendet und arbeite seit dem 1. August 1977 als Assistenz Zahnärztin in der freien Praxis in Berlin.

Frieda Jering





